

VU Research Portal

Periconceptual influences on childhood cardiometabolic health

Mintjens, S.

2020

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

citation for published version (APA)

Mintjens, S. (2020). *Periconceptual influences on childhood cardiometabolic health*. [PhD-Thesis - Research and graduation internal, Vrije Universiteit Amsterdam].

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

E-mail address:

vuresearchportal.ub@vu.nl

9

Chapter 9

Nederlandse Samenvatting

Vanaf het allerprilste begin zijn organismen gevoelig voor hun omgeving. Signalen vanuit de omgeving kunnen de ontwikkeling van organen en weefsels al in de zwangerschap beïnvloeden en daarmee hun functie blijvend veranderen. Dit kan leiden tot een grotere gevoeligheid voor het ontwikkelen van gezondheidsproblemen gedurende het leven. Dit wordt plasticiteit genoemd, een fenomeen waarbij invloeden vanuit de omgeving aan het begin van het leven blijvende gevolgen hebben voor de groei, ontwikkeling en gezondheid later in het leven. Zo wordt er in dierexperimentele en humane onderzoeken gesuggereerd dat omgevingsfactoren tijdens de vroege ontwikkeling het risico op obesitas en daaraan gerelateerde cardiometabole ziekten beïnvloeden. Deze onderzoeken hebben laten zien dat foetale blootstelling aan maternale obesitas geassocieerd is met de ontwikkeling van obesitas en meer cardiometabole risico's later in het leven. Een ander voorbeeld betreft kinderen die geboren worden middels fertiliteitsbehandelingen, deze kinderen zijn gemiddeld zwaarder en hebben hogere bloeddrukken dan spontaan verwekte kinderen. Dit suggereert dat hormoonstimulatie en/of *in vitro* bevruchting mogelijk de ontwikkeling van het vroege embryo, en daarmee de structuur en functie van het cardiovasculaire systeem beïnvloedt, wat kan leiden tot een verhoogd risico op hart- en vaatziekten (HVZ).

Dierproeven, zoals beschreven in het systematische literatuuronderzoek in **Hoofdstuk 2**, zijn nodig om het causale effect van maternale obesitas op de cardiometabole gezondheid van het nageslacht te onderzoeken. In vergelijking met humane observationele onderzoeken, hebben dieren in deze experimenten dezelfde genetische achtergrond, hetzelfde dieet en mogelijkheden tot fysieke activiteit, en een gecontroleerde postnatale omgeving waardoor versturende factoren worden ondervangen en causaliteit van interventies kan worden aangetoond. Op basis van 145 onderzoeken met meer dan 21.000 dieren van vijf verschillende soorten, bleek uit meta-analyses dat maternale obesitas vóór en tijdens zwangerschap resulteerde in slechtere cardiometabole gezondheid van het nageslacht. Het nageslacht van moeders met obesitas hadden een hoger lichaamsgewicht, vetpercentage, systolische bloeddruk, triglyceriden, totaal cholesterol, low density lipoproteïne (LDL) cholesterol, en glucose en insuline concentraties in vergelijking met nageslacht van controle moeders met normaal gewicht. Ondanks dit overtuigende bewijsmateriaal voor de meeste cardiometabole risico factoren, waren het geboortegewicht, de diastolische bloeddruk en high density lipoproteïne (HDL) cholesterol van het nageslacht niet statistisch significant verschillend. De meeste onderzoeken werden uitgevoerd

met knaagdieren. Die zijn relatief immatuur bij de geboorte in vergelijking met de mens, wat mogelijk verklaart waarom we geen effect vonden op geboortegewicht. En alhoewel de meeste biologische processen vergelijkbaar zijn bij mens en dier, belemmeren verschillen in zwangerschapsduur, placenta vorming en de timing van de geboorte een directe vertaling van deze bevindingen naar de mens. Verder ontbraken bij veel van de in dit literatuuronderzoek geïnccludeerde dierproeven belangrijke methodologische details. Vaak ontbrak informatie over het gewicht van de moeder en werd het onderzoek daarom niet geïnccludeerd in ons systematische literatuuronderzoek. Om beter te bepalen of dierproeven relevant en van goede kwaliteit zijn, is het strikter toepassen van rapportage richtlijnen door onderzoekers noodzakelijk. Ons systematisch literatuuronderzoek van dierproeven laat zien dat maternale obesitas inderdaad leidt tot verminderde cardiometabole gezondheid van het nageslacht. Daarom hebben interventies gericht op het terugdringen van obesitas in toekomstige moeders de potentie om de gezondheid van het nageslacht te verbeteren.

In **Hoofdstuk 3** beschreven we de bevindingen van een groep van 194 kinderen op 8-9 jarige leeftijd uit het Amsterdam Born Children and their Development (ABCD) cohort. Dit prospectieve geboortecohort bood ons de kans om de associatie tussen matернаal overgewicht of obesitas vóór de zwangerschap en de cardiorespiratoire fitness (CRF), spierkracht, fysieke activiteit en zitgedrag van het kind te onderzoeken. In vergelijking met kinderen van moeders met een normaal gewicht, hadden kinderen van moeders met overgewicht of obesitas vóór de zwangerschap een lagere CRF. In andere onderzoeken was laag geboortegewicht, als maat voor suboptimale omstandigheden tijdens zwangerschap, geassocieerd met verminderde fitness, spierkracht en fysieke activiteit in kinderen. In ons onderzoek was overgewicht/obesitas vergeleken met normaal gewicht van de moeder niet geassocieerd met de hoeveelheid spierkracht, fysieke activiteit en zitgedrag van het kind. Uit secundaire analyses met matернаal body mass index (BMI) als continue variabele bleek opnieuw een associatie met verminderde CRF, en ook een geringe afname van de fysieke activiteit van kinderen. Het geboortegewicht of vetmassa van het kind kon de associatie tussen matернаal overgewicht/obesitas en een lager niveau van CRF niet verklaren. Ook het corrigeren voor fysieke activiteit van het kind had geen invloed op de effectschattingen. Overgewicht/obesitas in moeders is dus geassocieerd met een lager CRF, onafhankelijk van adipositas of fysieke activiteit van het kind. Het lagere CRF van kinderen van moeders met een verhoogd BMI kan mogelijk een nieuwe verklarende factor zijn in de ontwikkeling van cardiometabole

gezondheidsrisico's in kinderen van obese moeders.

Ondanks dat er veel cross-sectioneel onderzoek is waarin een laag niveau van CRF geassocieerd is met verminderde gezondheid, is in kinderen en adolescenten de prospectieve relatie tussen CRF en toekomstige cardiometabole gezondheid minder goed onderzocht. **Hoofdstuk 4** beschreef het eerste systematische literatuuronderzoek met alleen prospectieve onderzoeken naar CRF gemeten in kinderen of adolescenten en de ontwikkeling van cardiometabole gezondheidsrisico's tenminste twee jaar later. Uit 38 onderzoeken met meer dan 44.000 kinderen en adolescenten met een mediane follow-up tijd van zes jaar, bleek dat een hoger CRF geassocieerd was met minder risico op adipositas en een lagere prevalentie van het metabool syndroom. Voor andere cardiometabole risicofactoren was het bewijsmateriaal niet overtuigend. In een groot aantal van de geïnccludeerde onderzoeken werd niet gecorrigeerd voor vetmassa en/of fysieke activiteit van het kind op baseline of bij follow-up, terwijl beiden van invloed kunnen zijn op het behaalde resultaat van de fitness test en het ontwikkelen van HVZ.

Van de 38 geïnccludeerde artikelen, waren er elf van hoge kwaliteit. De geïnccludeerde onderzoeken waren heterogeen qua methodologie, hoe CRF werd gemeten en de onderzochte uitkomsten. Deze heterogeniteit leidde ertoe dat er geen meta-analyses mogelijk waren. Het standaardiseren van CRF metingen en van uitkomsten, zou kunnen helpen bij het aggregeren van bewijsmateriaal. Idealiter, zou een toekomstig literatuuronderzoek individuele patiënten data moeten gebruiken zodat gegevens geaggregeerd kunnen worden met mogelijk correctie voor potentiële verstoringende factoren zoals adipositas of fysieke activiteit. Uit ons literatuuronderzoek blijkt dat lagere CRF in kinderen en adolescenten geassocieerd is met adipositas en metabool syndroom later in het leven. Dus, mogelijk helpt het verbeteren van CRF vanaf de kinderleeftijd bij het terugdringen van HVZ later in het leven door het verminderen van obesitas.

De follow-up van de LIFEstyle trial, zoals beschreven in **Hoofdstuk 5**, was het eerste gerandomiseerde onderzoek dat het effect van een preconceptionele leefstijlinterventie bij infertiele vrouwen met obesitas op de antropometrie en cardiometabole gezondheid van hun kinderen onderzocht. De leefstijlinterventie had positieve effecten in de vrouwen. Zij verhoogden hun fysieke activiteit, verminderden de inname van snacks en suikerrijke dranken, en er was gemiddeld ongeveer 4 kg gewichtsverlies. Deze aanpassingen in de leefstijl van vrouwen vóór de zwangerschap zouden mogelijk de nadelige gevolgen van maternale obesitas

op het nageslacht kunnen beperken. In tegenstelling tot onze hypothese, vonden we geen verschillen in cardiometabole gezondheid tussen 3-6 jarige kinderen van moeders die gerandomiseerd waren naar de leefstijlinterventie of de controle groep. Mogelijk konden we geen interventie effect meten doordat veel mensen niet mee wilden doen aan de follow-up. Ook was de BMI van moeders rondom conceptie en de gewichtstoename tijdens de zwangerschap gelijk verdeeld over de groepen bij deelnemers aan de follow-up. Dit zorgde ervoor dat er geen contrast tussen de interventie en controle groep was met betrekking tot het gewicht van moeders, wat mogelijk het effect van de preconceptie leefstijlinterventie op het nageslacht heeft doen vervagen. Desondanks zou de interventie een effect kunnen hebben gehad op andere maternale factoren dan gewicht, maar die factoren zijn waarschijnlijk niet in staat om het effect van maternale obesitas tijdens de zwangerschap teniet te doen. Ook zouden genetische en postnatale effecten van grotere invloed kunnen zijn op de gezondheid van het kind dan de intra-uteriene omgeving. In dit onderzoek vonden we geen effect van een preconceptie leefstijlinterventie bij vrouwen met obesitas op de cardiometabole gezondheid van hun kinderen. Er is meer onderzoek met grotere aantallen deelnemers nodig om aan te tonen of er daadwerkelijk geen effect is van een leefstijlinterventie vóór de zwangerschap op de cardiometabole gezondheid van kinderen.

In **Hoofdstuk 6** beschreven we de follow-up van een gerandomiseerd onderzoek naar de invloed van hormoonstimulatie en/of de *in vitro* procedures van fertiliteitsbehandeling op de gezondheid van het kind. Observationeel onderzoek in mensen en dierproeven suggereren dat fertiliteitsbehandeling zou kunnen leiden tot een hogere vetmassa, bloeddruk en glucose concentratie bij het nageslacht. In ons onderzoek werden paren met onverklaarde of milde mannelijke factor infertiliteit gerandomiseerd naar inseminatie met gecontroleerde ovariële hyperstimulatie, *in vitro* fertilisatie (IVF) in een gemodificeerde natuurlijke cyclus, of IVF met enkelvoudige embryo terugplaatsing. Door middel van deze onderzoeksopzet konden we de effecten van hormoon stimulatie vergelijken met de IVF procedure met of zonder hormoon stimulatie. Er waren geen statistisch significante verschillen in de ontwikkeling en fysieke gezondheid op 4-7 jarige leeftijd op basis van randomisatie. Ook lieten secundaire analyses gebaseerd op daadwerkelijke conceptie methode geen statistisch significante verschillen zien tussen de groepen. Deze bevindingen suggereren dat de fertiliteitsbehandeling zelf geen effect heeft op de gezondheid van het kind. De eerdere observatie van een toename in vetmassa, bloeddruk en glucose concentraties in kinderen

verwekt middels fertiliteitsbehandeling in vergelijking met natuurlijk verwekte kinderen (geregeld van fertiele ouders), worden mogelijk veroorzaakt door factoren zoals de infertiliteit van de ouders.

De interpretatie en mogelijke implicatie van de onderzoeken in dit proefschrift wordt beschreven in **Hoofdstuk 7**. Maternale obesitas heeft een negatief effect op de antropometrie en cardiometabole gezondheid van het nageslacht. Kinderen van moeders met een verhoogd BMI vóór de zwangerschap hebben een lagere CRF, wat geassocieerd is met meer adipositas en verhoogde kans op het ontwikkelen van metabool syndroom later in het leven. Het is dus noodzakelijk om obesitas bij vrouwen die zwanger willen worden te beperken. Wij vonden geen effect van een preconceptie leefstijlinterventie in obese vrouwen op de cardiometabole gezondheid van het kind. Gezien de multifactoriële ontwikkeling van obesitas, zouden interventies en beleid gericht op het verbeteren van de omgeving in de gehele samenleving de intergenerationele ontwikkeling van obesitas kunnen verminderen. Er zijn dus kansen voor samenwerking tussen individuen, gezondheidszorg professionals, scholen/werkplekken, publieke instellingen, bedrijfsleven en de overheid om interdisciplinaire interventies te ontwikkelen om de blootstelling aan risicofactoren in het vroege leven te minimaliseren. Een dergelijke systeemgerichte aanpak van de omgeving kan een belangrijke bijdrage leveren aan een optimale start van elk kind.